

Express Mail Label No,
EV343733341US

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年 9月 6日
Date of Application:

出願番号 特願2002-262019
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2002-262019]

出願人 高砂香料工業株式会社
Applicant(s):

2003年 7月10日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3056564

【書類名】 特許願

【整理番号】 PA622320

【提出日】 平成14年 9月 6日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 1 1 号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

 【氏名】 藤原 孝浩

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 1 1 号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

 【氏名】 奈良 秀樹

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市西八幡 1 丁目 4 番 1 1 号 高砂香料工業株式会社 総合研究所内

 【氏名】 外口 司

【特許出願人】

 【識別番号】 000169466

 【氏名又は名称】 高砂香料工業株式会社

 【代表者】 新村 嘉也

【代理人】

 【識別番号】 100102668

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 佐伯 憲生

 【電話番号】 03-5205-2521

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 039251

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0110992

【プルーフの要否】 要

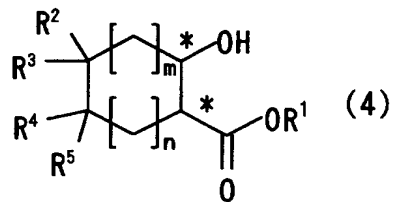
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性ートランスー環状アミノアルコール類の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (4)

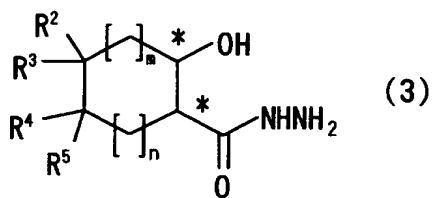
【化 1】



(式中、 R^1 は炭素数 1 ～ 6 のアルキル基を表し、 $R^2 \sim R^5$ はそれぞれ同一あるいは異なっても良く水素原子、低級アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、また、 R^2 あるいは R^3 と R^4 あるいは R^5 とで炭素数 3 ～ 6 のアルキレン基、または芳香環を形成してもよい。 m および n は 0 ～ 3 の整数を表し、 $m+n$ は 1 ～ 3 である。 $*$ は不斉炭素原子を表す。ただし $*$ の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランスー環状ヒドロキシカルボン酸エステルにヒドラジンを作用させ下記一般式 (3)

【化 2】



(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 m 、 n および $*$ は前記と同様の意味を表す。ただし $*$ の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびヒドラジノカルボニル基の相対

配置はトランスである。)

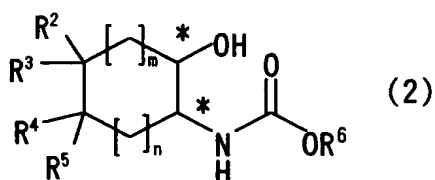
で表される光学活性トランス-環状ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド化合物を調製し、次いで下記一般式 (6)



(式中、 R^6 は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基又は置換基を有してもよいベンジル基を表す。)

で表されるアルコールの存在下、クルチウス反応を行い下記一般式 (2)

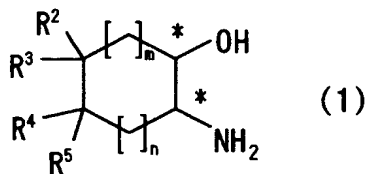
【化 3】



(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 R^6 、 m 、 n および $*$ は前記と同じ意味を表す。ただし $*$ の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニルアミノ基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランス-環状アルコキシカルボニルアミノアルコールを調製し、次いでアミノ基の保護基を脱保護することを特徴とする下記一般式 (1)

【化 4】

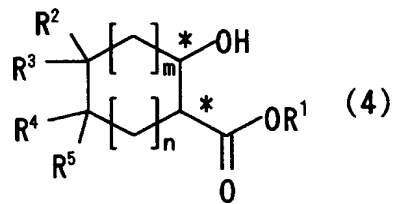


(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 m 、 n および $*$ は前記と同じ意味を表す。ただし $*$ の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアミノ基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランスー環状アミノアルコールの製造方法。

【請求項 2】 下記一般式 (4)

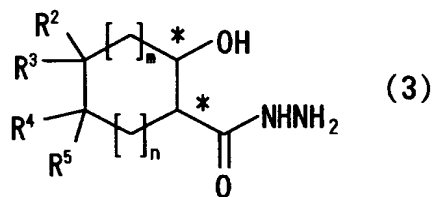
【化 5】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 m 、 n および $*$ は前記と同様の意味を表す。ただし $*$ の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランスー環状ヒドロキシカルボン酸エステルにヒドラジンを作用させ下記一般式 (3)

【化 6】



(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 m 、 n および $*$ は前記と同様の意味を表す。ただし $*$ の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびヒドラジノカルボニル基の相対配置はトランスである。)

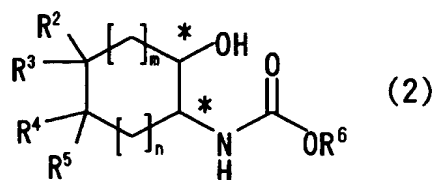
で表される光学活性トランスー環状ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド化合物を調製し、次いで下記一般式 (6)



(式中、 R^6 は前記と同様の意味を表す。)

で表されるアルコールの存在下、クルチウス反応を行い下記一般式 (2)

【化 7】

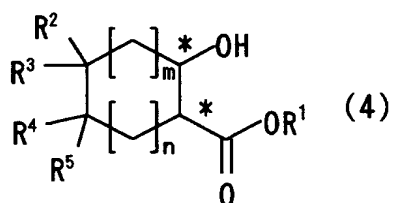


(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 R^6 、 m 、 n および*は前記と同じ意味を表す。ただし*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニルアミノ基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランス-環状アミノアルコール誘導体の製造方法。

【請求項 3】 下記一般式 (4)

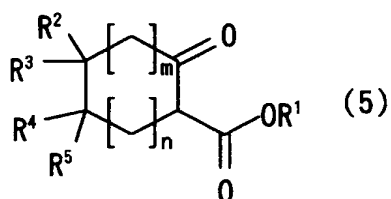
【化 8】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 m 、 n および*は前記と同様の意味を表す。ただし*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランス-環状ヒドロキシカルボン酸エステルが、下記一般式 (5)

【化 9】



(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 m および n は前記と同じ意味を表す)

で表される環状 β -ケートエステルを、光学活性ホスフィン化合物を配位子とするルテニウム錯体の存在下、不斉水素化して得られるものであることを特徴とする請求項1あるいは請求項2記載の製造方法。

【請求項4】 R^6 が置換基を有してもよいベンジル基であることを特徴とする請求項1～3記載の製造方法。

【請求項5】 R^6 が、ベンジル基であることを特徴とする請求項1～4項記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品や農薬などの合成中間体や機能性材料等に有用な光学活性トランス-環状アミノアルコールを実質的に製造できる新規な製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

光学活性-環状アミノアルコールを合成する方法としては、例えば、(1) シクロヘキセンオキシドにトリアルキルアルミニウムの存在下、光学活性なフェニルエチルアミンを付加し、次いで脱保護して製造する方法(非特許文献1参照)、(2) シクロヘキセンオキシドにアジドを付加させ、得られた2-アジドシクロアルカノールをリパーゼで光学分割した後、アジドを還元して製造する方法(非特許文献2参照)、(3) 2-オキソシクロアルカンカルボン酸エステルを、ベーカーイースト(baker's yeast)で還元し、得られた光学活性-シス-2-ヒドロキシシクロアルカンカルボン酸エステルを、ヒドラジドに導いた後、亜硝酸と反応させオキサゾリジノンとし、次いで脱保護して製造する方法(非特許文献3参照)などが知られている。

しかしながら、これら報告されている光学活性-環状アミノアルコール、特に光学活性トランス-環状アミノアルコールの製造方法は、次のような問題点を

有しており、十分に満足の行くものとは言えなかった。すなわち、(1)の方法では、トリアルキルアルミニウムを使用するために腐食性、爆発性、毒性の面から、工業的、経済的な方法ではなく、(2)の方法では、アジドを使用するため、爆発性、毒性の面から、工業的、経済的な方法ではなく、(3)の方法では、ベーカーイーストで還元して得られる光学活性-2-ヒドロキシアルカンカルボン酸エステルがシス体のみであり、従って導かれる化合物はシス体ものである。しかもトランス体の製法については、一切記載されていない。

このように、従来の方法では経済性や効率性の面から未だ工業的に適した製造方法とは言えず、工業的に適した光学活性-トランス-環状アミノアルコール類の製造方法の開発が望まれていた。

【0003】

【非特許文献1】

エル・イー・オーバーマン(L.E.Overman)他著、J. Org. Chem., 1985年, 第50巻, p.4154-4155

【非特許文献2】

アミ・エイイチ(Ei'ichi Ami)他著、Biosci. Biotechnol. Biochem., 1999年, 第63巻 第12号, p.2150-2156,

【非特許文献3】

エム・ベルタウ(M.Bertau)他著、テトラヘドロン：アシメトリー(Tetrahedron:Asymmetry) 2001年, 第12巻, p.2103-2107

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、入手容易で安価な原料及び取り扱いやすい試薬を用い、工程の短い、経済性や効率性に優れ工業的に適した光学活性-トランス-環状アミノアルコール類の新規な製造方法を提供する。

【0005】

【課題を解決するための手段】

このような事情において、本発明者らは、前記目的を達成するために鋭意検討を行ってきた。その結果、入手が容易な環状 β -ケトエステル類を不斉水素化し

て得られる光学活性トランスー環状ヒドロキシエステル類を、ヒドラジンと作用させ、対応する光学活性トランスー環状ヒドラジノカルボニルアルコール類となし、次いでアルコールの存在下、クルチウス (Curtius) 転位反応を行い光学活性トランスー環状アルコキシカルボニルアミノアルコール類を得、さらに脱保護することにより、光学活性トランスー環状アミノアルコール類が高い光学純度、高収率で得られることを見出し、本発明を完成するに到った。

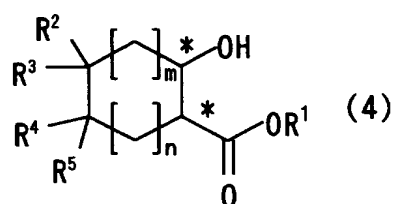
【0006】

すなわち、本発明は、以下の発明を包含する。

1. 下記的一般式 (4) ;

【0007】

【化10】



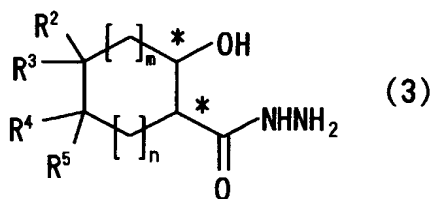
【0008】

(式中、 R^1 は炭素数 1～6 のアルキル基を表し、 $R^2 \sim R^5$ はそれぞれ同一あるいは異なっても良く水素原子、低級アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、また、 R^2 あるいは R^3 と R^4 あるいは R^5 とで炭素数 3～6 のアルキレン基、または芳香環を形成してもよい。 m および n は 0～3 の整数を表し、 $m+n$ は 1～3 である。 $*$ は不斉炭素原子を表す。ただし $*$ の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランスー環状ヒドロキシカルボン酸エステルにヒドラジンを作用させ下記一般式 (3)

【0009】

【化 1 1】



【0010】

(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 m 、 n および*は前記と同様の意味を表す。ただし*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびヒドラジノカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランス-環状ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド化合物を調製し、次いで下記一般式(6)

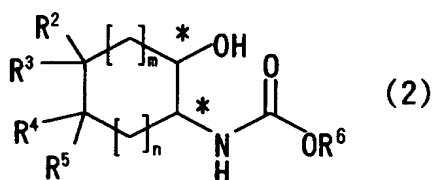


(式中、 R^6 は炭素数1～6のアルキル基又は置換基を有してもよいベンジル基を表す。)

で表されるアルコールの存在下、クルチウス反応を行い下記一般式(2)

【0011】

【化 1 2】



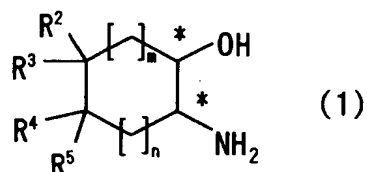
【0012】

(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 R^6 、 m 、 n および*は前記と同じ意味を表す。ただし*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニルアミノ基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランス-環状アルコキシカルボニルアミノアルコールを調製し、次いでアミノ基の保護基を脱保護することを特徴とする下記一般式(1)

【0013】

【化13】



【0014】

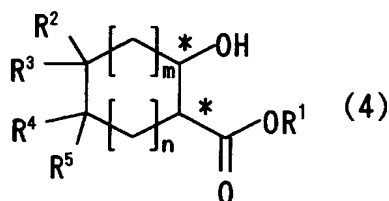
(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 m 、 n および*は前記と同じ意味を表す。ただし*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアミノ基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランス-環状アミノアルコールの製造方法。

2. 下記一般式(4)

【0015】

【化14】



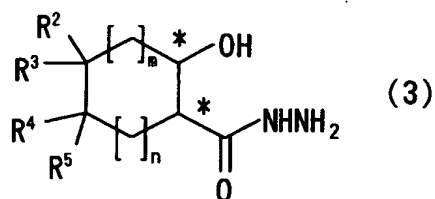
【0016】

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 m 、 n および*は前記と同様の意味を表す。ただし*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランス-環状ヒドロキシカルボン酸エステルにヒドラジンを作用させ下記一般式(3)

【0017】

【化 15】



【0018】

(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 m 、 n および*は前記と同様の意味を表す。ただし*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびヒドラジノカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランス環状ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド化合物を調製し、次いで下記一般式(6)

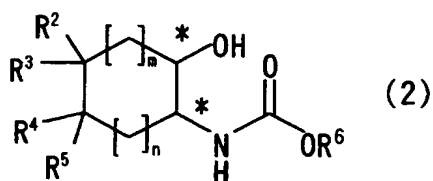


(式中、 R^6 は前記と同様の意味を表す。)

で表されるアルコールの存在下、クルチウス反応を行い下記一般式(2)

【0019】

【化 16】



【0020】

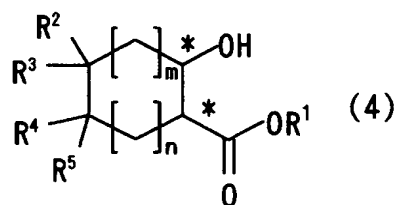
(式中、 $R^2 \sim R^5$ 、 R^6 、 m 、 n および*は前記と同じ意味を表す。ただし*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニルアミノ基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランス環状アルコキシカルボニルアミノアルコール誘導体の製造方法。

3. 下記一般式(4)

【0021】

【化17】



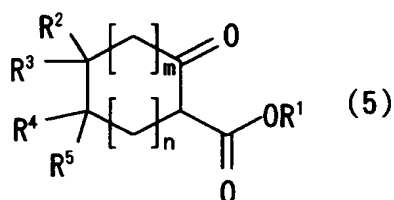
【0022】

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 m 、 n および*は前記と同様の意味を表す。ただし*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

で表される光学活性トランス-環状ヒドロキシカルボン酸エステルが、下記一般式(5)

【0023】

【化18】



【0024】

(式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 m 、および n は前記と同じ意味を表す)

で表される環状 β -ケトエステルを、光学活性ホスフィン化合物を配位子とするルテニウム錯体の存在下、不斉水素化して得られるものであることを特徴とする前記第1あるいは2に記載の製造方法。

【0025】

4. R^6 が、置換基を有していてもよいベンジル基であることを特徴とする前記第1、2又は3項記載の製造方法。

5. R^6 が、ベンジル基であることを特徴とする前記第1から4項記載の製造

方法。

【0026】

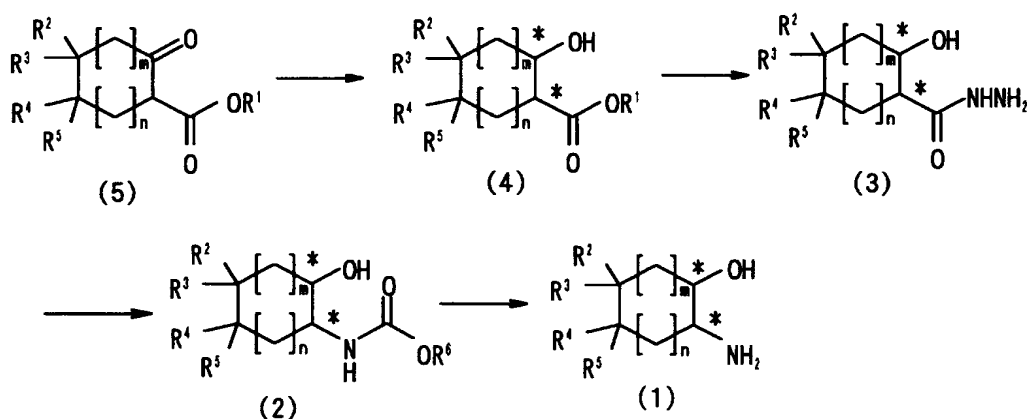
【発明の実施の形態】

以下に本発明について更に詳細に説明する。

本発明における光学活性ートランスー環状アミノアルコール類の製造方法の概要は、次に示す反応により行われる。

【0027】

【化19】



【0028】

(式中、 R^1 は炭素数1～6のアルキル基を表し、 $R^2 \sim R^5$ はそれぞれ同一あるいは異なっても良く水素原子、低級アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、また、 R^2 あるいは R^3 と R^4 あるいは R^5 とで炭素数3～6のアルキレン基、または芳香環を形成してもよい。 m および n は0～3の整数を表し、 $m+n$ は1～3である。 $*$ は不斉炭素原子を表す。ただし $*$ の付された隣接する不斉炭素原子上の置換基の相対配置はトランスである。)

すなわち、光学活性ートランスー環状ヒドロキシカルボン酸エステル(4)を、ヒドラジンと作用させ、光学活性ートランスー環状ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド(3)となし、次いでアルコールの存在下、クルチウス転位反応を行い、光学活性ートランスー環状アルコキシカルボニルアミノアルコール(2)を得、さらに脱保護することにより、光学活性ートランスー環状アミノアルコール(1)が形成される。この方法における原料物質となる光学活性ートランスー環状ヒ

ドロキシカルボン酸エステル (4) は、好ましくは環状 β -ケトエステル (5) を、光学活性ホスフィン化合物を配位子とするルテニウム錯体の存在下、不斉水素化することにより製造することができる。

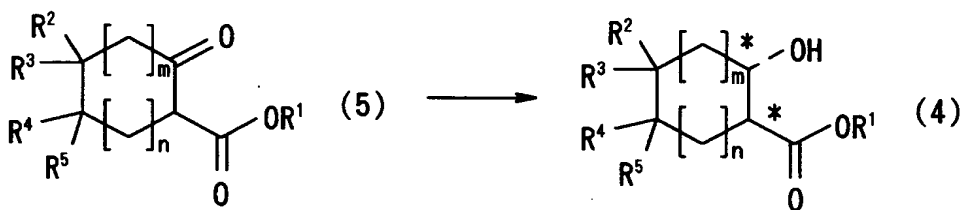
前記の反応式には、これらの一連の反応が示されている。

【0029】

本発明の原料物質となる光学活性-トランス-環状ヒドロキシカルボン酸エステル (4) は公知物質であり、種々の方法により製造することができるが、前記したように環状 β -ケトエステル (5) を、光学活性ホスフィン化合物を配位子とするルテニウム錯体の存在下、不斉水素化することにより製造することが好ましい。その反応を以下に示す。

【0030】

【化20】



【0031】

(式中、R¹～R⁵、 m 、 n および*は前記と同様の意味を表す。ただし*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニル基の相対配置はトランスである。)

本発明の化合物におけるR¹としては、不斉水素化反応に関与しない基であればよく、更に、次工程におけるヒドラジドを生成するのに容易な基であればよく、この基の種類自体が重要ではないが、好ましくは低級アルキル基、より好ましくは炭素数1～6のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などを挙げることができる。

本発明の化合物におけるR²～R⁵としては、本発明の反応条件下で反応に関

与しない基であればよく、この基の種類自体が重要ではないが、好ましくは、 $R^2 \sim R^5$ は、それぞれ同一であっても異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、 R^2 又は R^3 と R^4 又は R^5 が、一緒になって、隣接する炭素原子と共に環を形成してもよい。このような環としては4～10員の炭素環式のものや、環中に1個又は2個以上の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子が存在する4～10員の複素環式のものであってもよく、これらの環は飽和又は不飽和のいずれであってもよい。好ましい環としては、 R^2 又は R^3 と R^4 又は R^5 が一緒になって置換又は未置換の炭素数3～6のアルキレン基を形成するもの、又は、 R^2 又は R^3 と R^4 又は R^5 が、隣接する炭素原子と一緒に置換又は未置換の芳香環を形成するものなどが挙げられる。

【0032】

$R^2 \sim R^5$ における低級アルキル基の好ましい例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの炭素数1～4のアルキル基を挙げることができる。

$R^2 \sim R^5$ における置換基を有していてもよいフェニル基としては、1個又は2個以上の置換基を有していてもよいフェニル基が挙げられる。フェニル基の置換基としては、反応に関与しない基であれば特に制限されないが、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基などの低級アルコキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子などを挙げることができる。

R^2 又は R^3 と R^4 又は R^5 が、一緒になって、炭素数3乃至6のアルキレン基を形成した場合、具体例としては、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどを挙げることができる。また、アルキレン基は、反応に関与しない置換基を有していてもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基などの低級アルコキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭素

原子などのハロゲン原子などを挙げることができる。

R² 又は R³ と R⁴ 又は R⁵ が、炭素原子と一緒にあって、芳香環を形成した場合、具体例としては、ベンゼン環、ナフタレン環、フェナントレン環、フラン環、チオフェン環、ベンゾフラン環、イソベンゾフラン環、ピロール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環、ピリダジン環、インドール環、イソインドール環、キノリン環、イソキノリン環などを挙げることができる。また、芳香族環には、反応に関与しない置換基を有していてもよく、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基などの低級アルコキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子などを挙げることができる。

【0033】

上記環状 β -ケトエステル (5) としては、5～7員の炭素環を有し、エステル基及び β -オキシ基を有する化合物であり、オキシ基の還元反応の反応条件において反応性の官能基を有さないものであれば特に制限はない。上記環状 β -ケトエステル (5) としては、例えば、2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、2-オキシシクロペンタンカルボン酸エチル、2-オキシシクロペンタンカルボン酸ブチル、2-オキシシクロペンタンカルボン酸ヘキシル、3, 4-ジメチル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3-エチル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3, 4-ジブチル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸エチル、3, 4, 4-トリメチル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3-フェニル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3, 4-ジフェニル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3-*p*-トリル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸ブチル、3-*o*-トリル-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3-(4-メトキシフェニル)-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3-(4-*n*-ブトキシフェニル)-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3, 4-ジ(4-フルオロフェニル)-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、3-(4-クロロフェニル)-2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル、1-オキソ-2-インダンカルボン酸

メチル、5-メチル-1-オキソ-2-インダンカルボン酸メチル、6-フルオロ-1-オキソ-2-インダンカルボン酸メチル、5-メチル-1-オキソ-2-インダンカルボン酸メチル、1-オキソ-2-ペルヒドロインダンカルボン酸メチル、5-メトキシ-1-オキソ-2-ペルヒドロインダンカルボン酸メチル、2-オキソシクロヘキサンカルボン酸メチル、2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル、2-オキソシクロヘキサンカルボン酸ヘキシル、3-メチル-2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル、3-ブチル-4-メチル-2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル、3, 4, 4-トリメチル-2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル、4-tert-ブチル-2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル、3, 4-ジフェニル-2-オキソシクロヘキサンカルボン酸ヘキシル、3-(4-イソプロポキシフェニル)-2-オキソシクロヘキサンカルボン酸メチル、4-(2-フルオロフェニル)-2-オキソシクロヘキサンカルボン酸メチル、1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸エチル、6-メトキシ-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸エチル、1-オキソペルヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル、6-フルオロ-1-オキソペルヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル、2-オキソシクロヘプタンカルボン酸メチル、2-オキソシクロヘプタンカルボン酸エチル、2-オキソシクロヘプタンカルボン酸ブチル、3-メチル-2-オキソシクロヘプタンカルボン酸エチル、3-ブチル-4-メチル-2-オキソシクロヘプタンカルボン酸エチル、3-フェニル-2-オキソシクロヘプタンカルボン酸エチル、2-オキソインダンカルボン酸メチル、5-メチル-2-オキソインダンカルボン酸メチル、6-フルオロ-2-オキソインダンカルボン酸メチル、5-メチル-2-オキソインダンカルボン酸メチル、2-オキソペルヒドロインダンカルボン酸メチル、5-メトキシ-2-オキソペルヒドロインダンカルボン酸メチル、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンカルボン酸エチル、3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸エチル、6-メトキシ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンカルボン酸エチル、2-オキソペルヒドロナフタレンカルボン酸メチル、3-オキソペルヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル、6-フ

ルオロ-2-オキソペルヒドロナフタレンカルボン酸メチル、1-オキソペルヒドロアズレン-2-カルボン酸メチル等を挙げることができる。

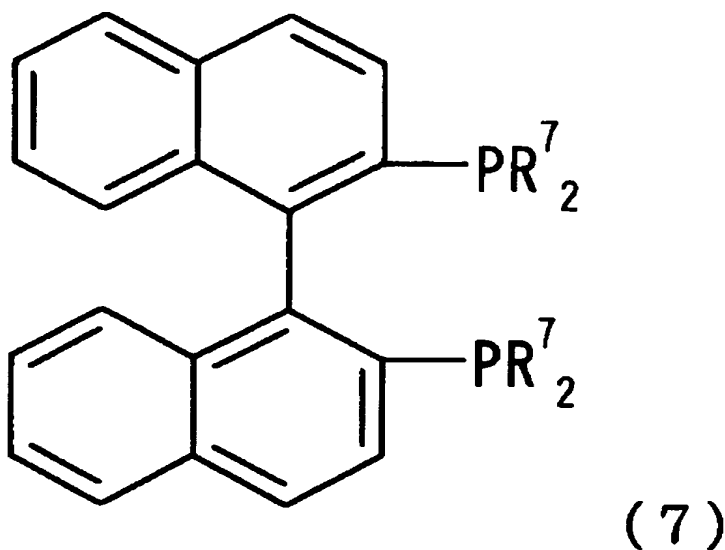
【0034】

本発明の好ましい態様としては、一般式(5)で表される環状 β -ケトエステル類を、光学活性ホスフィン化合物を配位子とするルテニウム錯体の存在下、不斉水素化することにより光学活性-トランス-環状ヒドロキシカルボン酸エステル(4)を製造することができる。

この方法において使用される環状 β -ケトエステル類(5)の不斉水素化に用いる光学活性ホスフィン化合物としては、一般的に環状 β -ケトエステルの不斉水素化反応に用いられている光学活性ホスフィン化合物であれば特に制限されないが、好ましくは、一般式(7)；

【0035】

【化21】



【0036】

(式中、 R^7 は、置換基を有していても良いアリール基又は炭素数3乃至8のシ

クロアルキル基である。)

で表される光学活性ホスフィン化合物が挙げられる。

この一般式(7)における R^7 としては、置換基を有していても良いフェニル基、置換基を有していても良いナフチル基、または炭素数3乃至8のシクロアルキル基が好ましい。

ここで置換基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基などの炭素数1乃至4の低級アルキル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの炭素数1乃至4の低級アルコキシ基；トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基などのハロゲン化アルキル基またはベンジルオキシ基などを例示することができる。

好ましい R^7 としては、フェニル基、4-トリル基、3-トリル基、4-メトキシフェニル基、3,5-キシリル基、3,5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基、4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル基、4-メトキシ-3,5-ジ-*tert*-ブチルフェニル基、ナフチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

【0037】

この一般式(7)で示される光学活性ホスフィン化合物の好ましい例としては、例えば、特開昭61-63690号公報、特開昭62-265293号公報に記載されている第3級ホスフィン化合物などで、例えば、次のものを例示することができる。

【0038】

2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル (以下、「BINAP」と略記する)、

2,2'-ビス[ジ(*p*-トリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル (以下、「*p*-Tol-BINAP」と略記する)、

2,2'-ビス[ジ(3,5-キシリル)ホスフィノ]-1,1'-ビナフチル (以下、「DM-BINAP」と略記する)、

2,2'-ビス[ジ(3,5-ジ-*tert*-ブチル)ホスフィノ]-1,1'

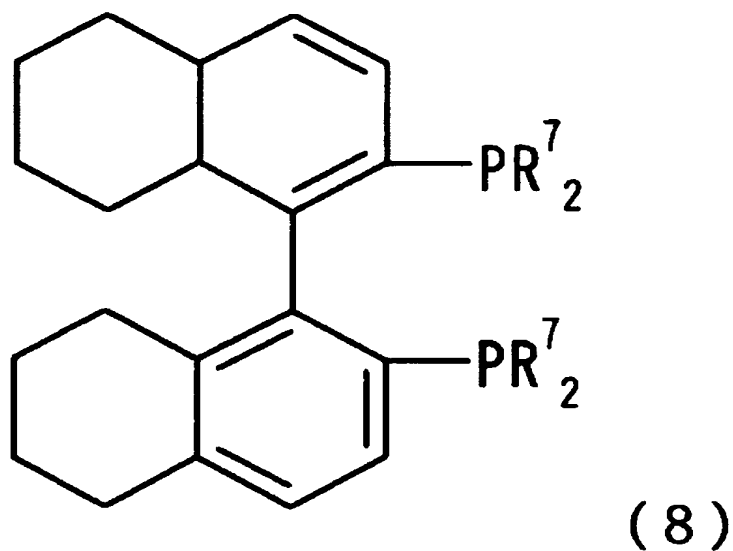
' - ビナフチル (以下、「t-Bu-2-BINAP」と略記する)、
 2, 2' - ビス [ジ (4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) ホスフィノ]
] - 1, 1' - ビナフチル (以下、「DMM-BINAP」と略記する)、
 2, 2' - ビス (ジシクロペンチルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (以下、「Cp-BINAP」と略記する)、
 2, 2' - ビス (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (以下、「Cy-BINAP」と略記する)。

【0039】

また、不斉水素化に用いることができる他の光学活性ホスフィン化合物としては、次の一般式 (8) ;

【0040】

【化22】



【0041】

(式中、R⁷は、置換基を有していても良いアリール基又は炭素数3乃至8のシクロアルキル基である。)

で表される光学活性ホスフィン化合物である。

この一般式 (8) における R^7 は、前述したものと同様である。

この一般式 (8) で示される光学活性ホスフィン化合物の好ましい例としては、例えば、特開平 4-139140 号公報に記載されている第 3 級ホスフィン化合物などが挙げられ、具体的には、次のものを挙げることができる。

【0042】

2, 2' -ビス (ジフェニルホスフィノ) -5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8' -オクタヒドロ-1, 1' -ビナフチル (以下、「H8-BINAP」と略記する)、

2, 2' -ビス [ジ (p-トリル) ホスフィノ) -5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8' -オクタヒドロ-1, 1' -ビナフチル (以下、「p-Tol-H8-BINAP」と略記する)、

2, 2' -ビス [ジ (3, 5-キシリル) ホスフィノ) -5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8' -オクタヒドロ-1, 1' -ビナフチル (以下、「DM-H8-BINAP」と略記する)、

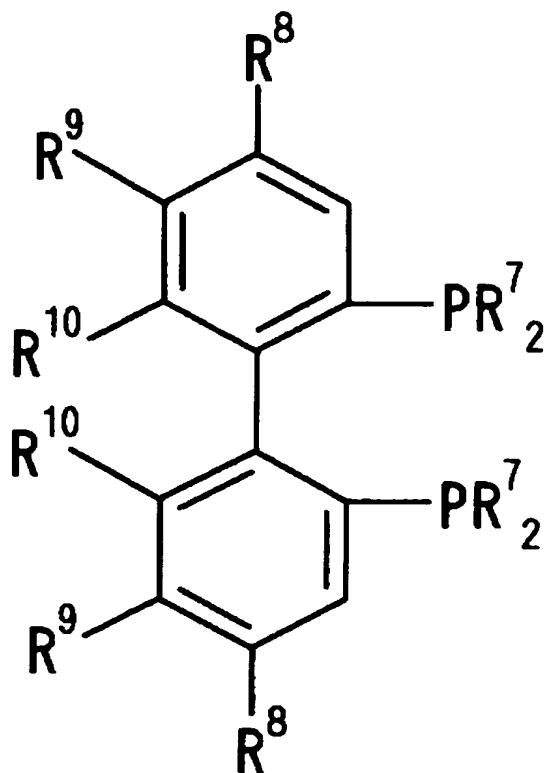
2, 2' -ビス [ジ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル) ホスフィノ) -5, 5', 6, 6', 7, 7', 8, 8' -オクタヒドロ-1, 1' -ビナフチル (以下、「DMM-H8-BINAP」と略記する)。

【0043】

さらに、不斉水素化に用いることのできる他の光学活性ホスフィン化合物として、次の一般式 (9) ;

【0044】

【化 23】



(9)

【0045】

(式中、 R^7 は、置換基を有していても良いアリール基又は炭素数3乃至8のシクロアルキル基であり； R^8 は、水素原子又は炭素数1乃至4のアルキル基であり； R^9 は、水素原子、メチル基、メトキシ基又はハロゲン原子であり； R^{10} は、メチル基、メトキシ基であり；又は R^9 と R^{10} が一緒になってメチレンジオキシ基を形成していてもよい。)

で表される光学活性ホスフィン化合物が挙げられる。

この一般式(9)における R^7 は、前述したものと同様である。

この一般式(9)で表される光学活性ホスフィン化合物の好ましい例としては、例えば、特開平10-182678号公報、特開平11-269185号公報、特開2000-16997号公報に記載されている第3級ホスフィン化合物な

どで、具体的には、次のものを挙げることができる。

【0046】

[(5, 6), (5', 6')] - ビス (メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2' - ジイル] ビス (ジフェニルホスフィン) (以下、「SEGPHOS」と略記する)、

[(5, 6), (5', 6')] - ビス (メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2' - ジイル] ビス [ジ (p-トリル) ホスフィン] (以下、「p-Tol-SEGPHOS」と略記する)、

[(5, 6), (5', 6')] - ビス (メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2' - ジイル] ビス [ジ (3, 5-キシリル) ホスフィン] (以下、「DM-SEGPHOS」と略記する)、

[(5, 6), (5', 6')] - ビス (メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2' - ジイル] ビス [ジ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル) ホスフィン] (以下、「DMM-SEGPHOS」と略記する)、

[(5, 6), (5', 6')] - ビス (メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2' - ジイル] ビス [ジ (4-メトキシ-3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル) ホスフィン] (以下、「DTBM-SEGPHOS」と略記する)、

[(5, 6), (5', 6')] - ビス (メチレンジオキシ) ビフェニル-2, 2' - ジイル] ビス (ジシクロヘキシルホスフィン) (以下、「Cy-SEGPHOS」と略記する)。

【0047】

前記以外の一般式 (9) に該当するものとして、次の光学活性ホスフィン化合物を挙げることができる。

2, 2' - ジメチル-6, 6' - ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1' - ビフェニル (以下、「BIPHEMP」と略記する)、

2, 2' - ジメチル-6, 6' - ビス [ジ (p-トリル) ホスフィノ) -1, 1' - ビフェニル] (以下、「p-Tol-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2' - ジメチル-6, 6' - ビス [ジ (3, 5-キシリル) ホスフィノ) -1, 1' - ビフェニル] (以下、「DM-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメチル-6, 6'-ビス [ジ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル) ホスフィノ) -1, 1'-ビフェニル (以下、「DMM-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメチル-6, 6'-ビス [ジ (4-メトキシ-3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル) ホスフィノ) -1, 1'-ビフェニル (以下、「DTBM-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメチル-6, 6'-ビス [ジシクロヘキシルホスフィノ) -1, 1'-ビフェニル (以下、「Cy-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメトキシ-6, 6'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビフェニル (以下、「MeO-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメトキシ-6, 6'-ビス [ジ (p-トリル) ホスフィノ) -1, 1'-ビフェニル (以下、「p-Tol-MeO-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメトキシ-6, 6'-ビス [ジ (3, 5-キシリル) ホスフィノ) -1, 1'-ビフェニル (以下、「DM-MeO-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメトキシ-6, 6'-ビス [ジ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル) ホスフィノ) -1, 1'-ビフェニル (以下、「DMM-MeO-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメトキシ-6, 6'-ビス [ジ (4-メトキシ-3, 5-ジ-tert-ブチルフェニル) ホスフィノ) -1, 1'-ビフェニル (以下、「DTBM-MeO-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメトキシ-6, 6'-ビス [ジシクロヘキシルホスフィノ) -1, 1'-ビフェニル (以下、「Cy-MeO-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメチル-3, 3'-ジクロロ-4, 4'-ジメチル-6, 6'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビフェニル (以下、「CM-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメチル-3, 3'-ジクロロ-4, 4'-ジメチル-6, 6'-

ビス [ジ (p-トリル) ホスフィノ] -1, 1'-ビフェニル (以下、「p-To1-CM-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメチル-3, 3'-ジクロロ-4, 4'-ジメチル-6, 6'-ビス [ジ (3, 5-キシリル) ホスフィノ] -1, 1'-ビフェニル (以下、「DM-CM-BIPHEMP」と略記する)、

2, 2'-ジメチル-3, 3'-ジクロロ-4, 4'-ジメチル-6, 6'-ビス [ジ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルフェニル) ホスフィノ] -1, 1'-ビフェニル (以下、「DMM-CM-BIPHEMP」と略記する)。

【0048】

本発明の前記方法においては、上述した一般式 (7)、(8) または (9) で示される光学活性ホスフィン化合物の1種又は2種以上とルテニウムとからなる錯体の存在下に環状β-ケトエステル類 (5) を不斉水素化する。

これらの光学活性ホスフィン化合物は、いずれも (R)-体及び (S)-体が存在するので、目的とする光学活性-トランス-環状ヒドロキシカルボン酸エステル (4) の絶対配置に応じて何れかを選択すればよい。

この不斉水素化反応におけるルテニウム錯体を製造する方法としては、例えば、マシマらの文献 (K. Mashimaら, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1208 (1989)) に記載の方法に準じて、 $[Ru(\text{アリール})X_2]_2$ (Xは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子である。) と、L (Lは、光学活性ホスフィン化合物である。) とを有機溶媒 (例えば、塩化メチレンとエタノールの混合溶媒等) 中、加熱攪拌することにより調製することができる。

本発明の方法で使用されるルテニウム錯体の具体例としては、例えば、次に記載のものを挙げることもできる。

【0049】

$[RuCl(\text{ベンゼン})(L)]Cl$ 、
 $[RuBr(\text{ベンゼン})(L)]Br$ 、
 $[RuI(\text{ベンゼン})(L)]I$ 、
 $[RuCl(p\text{-シメン})(L)]Cl$ 、
 $[RuBr(p\text{-シメン})(L)]Br$ 、

$[\text{RuI}(\text{p-シメン})(\text{L})]\text{I}$ 、
 $[\text{RuCl}(\text{メシチレン})(\text{L})]\text{Cl}$ 、
 $[\text{RuBr}(\text{メシチレン})(\text{L})]\text{Br}$ 、
 $[\text{RuI}(\text{メシチレン})(\text{L})]\text{I}$ 、
 $[\text{RuCl}(\text{ヘキサメチルベンゼン})(\text{L})]\text{Cl}$ 、
 $[\text{RuBr}(\text{ヘキサメチルベンゼン})(\text{L})]\text{Br}$ 、
 $[\text{RuI}(\text{ヘキサメチルベンゼン})(\text{L})]\text{I}$ 、
 $[\text{RuCl}(\text{ヘキサメチルベンゼン})(\text{L})]\text{Cl}$ 、
 $[\{\text{RuCl}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]$ 、
 $[\{\text{RuCl}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Et}_2]$ 、
 $[\{\text{RuCl}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Pr}_2]$ 、
 $[\{\text{RuCl}(\text{L})\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{i-Pr}_2]$ 。

【 0 0 5 0 】

本発明の光学活性ホスフィン化合物を配位子とするルテニウム錯体として好ましいものとしては、光学活性ホスフィン化合物として、 $[(5, 6), (5', 6')] - \text{ビス}(\text{メチレンジオキシ})\text{ビフェニル}-2, 2' - \text{ジイル}] \text{ビス}(\text{ジフェニルホスフィン})$ 類（SEGPHOS類；以下、「SEGPHOS s」と略記することもある）を用いた以下のものを挙げることができる。

【 0 0 5 1 】

[RuCl (ベンゼン) { (R) 又は (S) -SEGPHOSs }] Cl、
[RuBr (ベンゼン) { (R) 又は (S) -SEGPHOSs }] Br、
[RuI (ベンゼン) { (R) 又は (S) -SEGPHOSs }] I、
[RuCl (p-シメン) { (R) 又は (S) -SEGPHOSs }] Cl、
[RuBr (p-シメン) { (R) 又は (S) -SEGPHOSs }] Br、
[RuI (p-シメン) { (R) 又は (S) -SEGPHOSs }] I、
[RuCl (メシチレン) { (R) 又は (S) -SEGPHOSs }] Cl、
[RuBr (メシチレン) { (R) 又は (S) -SEGPHOSs }] Br、
[RuI (メシチレン) { (R) 又は (S) -SEGPHOSs }] I、
[RuCl (ヘキサメチルベンゼン) { (R) 又は (S) -SEGPHOSs }

$\{ \} \text{Cl}$ 、

$[\text{RuBr}(\text{ヘキサメチルベンゼン}) \{ (\text{R}) \text{又は} (\text{S}) - \text{SEGPHOSs}]$

$\{ \} \text{Br}$ 、

$[\text{RuI}(\text{ヘキサメチルベンゼン}) \{ (\text{R}) \text{又は} (\text{S}) - \text{SEGPHOSs}]$

$\} \text{I}$ 、

$[\text{RuCl}(\text{ヘキサメチルベンゼン}) \{ (\text{R}) \text{又は} (\text{S}) - \text{SEGPHOSs}]$

$\{ \} \text{Cl}$ 、

$[\{ \text{RuCl} \{ (\text{R}) \text{又は} (\text{S}) - \text{SEGPHOSs} \} \}_2 (\mu\text{-Cl})_3]$
 $[\text{NH}_2\text{Me}_2]$ 、

$[\{ \text{RuCl} \{ (\text{R}) \text{又は} (\text{S}) - \text{SEGPHOSs} \} \}_2 (\mu\text{-Cl})_3]$
 $[\text{NH}_2\text{Et}_2]$ 、

$[\{ \text{RuCl} \{ (\text{R}) \text{又は} (\text{S}) - \text{SEGPHOSs} \} \}_2 (\mu\text{-Cl})_3]$
 $[\text{NH}_2\text{Pr}_2]$ 、

$[\{ \text{RuCl} \{ (\text{R}) \text{又は} (\text{S}) - \text{SEGPHOSs} \} \}_2 (\mu\text{-Cl})_3]$
 $[\text{NH}_2\text{i-Pr}_2]$ 。

【0052】

本発明の不斉水素化反応を実施するには、一般式(5)で表される環状 β -ケトエステル類を、光学活性ホスフィン化合物を配位子とするルテニウム錯体の存在下で、不斉水素化反応に付すことにより行われる。

本発明の不斉水素化反応は、有機溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等の脂肪族エステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジブロモメタン等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類などを挙げることができる。これらは単独で用いても、また二種以上の混合溶媒として用いてもよい。溶媒として好ましくはハロゲン化水素類、アルコール類、より好ましくは、ジクロロメタン、メタノール、エタノールを挙げることができる。

また、これらの溶媒の使用量は、原料化合物（基質）に対して、約 0.1 ～ 10 倍容量、好ましくは約 0.5 ～ 5 倍容量の範囲である。

本発明の不斉水素化反応に用いられるルテニウム錯体の量は、原料化合物（基質）1 モルに対して $1/20000 \sim 1/10$ モル程度、好ましくは $1/2000 \sim 1/100$ モル程度の範囲で使用される。

水素圧は、0.5 ～ 10 MPa 程度、好ましくは 1 ～ 5 MPa 程度の範囲である。

反応温度は、30 ～ 100℃ 程度、好ましくは 40 ～ 80℃ 程度の範囲が採用され、前記の温度を保ちながら約 0.5 ～ 100 時間、好ましくは 1 ～ 24 時間で反応させることによって、不斉水素化反応を円滑に行うことができる。

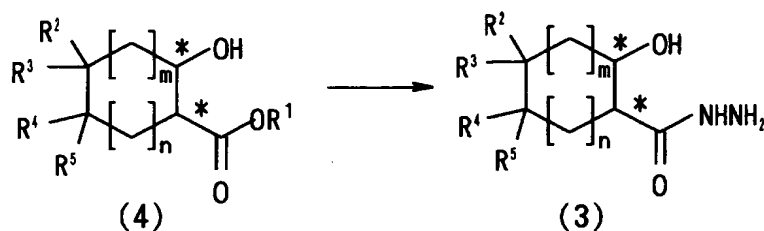
上記の反応によって得られた反応液から、公知の方法、例えば、溶媒抽出、転溶、蒸留、晶析、再結晶、クロマトグラフィーなどによって、化合物（4）を得ることができる。

【0053】

本発明の光学活性ートランスー環状ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド（3）の製造方法は、光学活性ートランスー環状ヒドロキシカルボン酸エステル、好ましくは上述した方法により得られる一般式（4）で表される光学活性ートランスー環状ヒドロキシカルボン酸エステルに有機溶媒中、ヒドラジンを作用させることにより製造するものである。その反応式を以下に示す。

【0054】

【化 2 4】



【0055】

（式中、 $R^1 \sim R^5$ 、 m 、 n および $*$ は前記と同様の意味を表す。ただし $*$ の付

されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニル基、水酸基およびヒドラジノカルボニル基の相対配置はトランスである。)

本発明の光学活性ートランスー環状ヒドロキシカルボン酸エステル (4) 及び光学活性ートランスー環状ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド (3) における R² ~ R⁵ としては、前述したものを挙げる事ができる。

【0056】

本発明のヒドラジド化を実施するには、一般式 (4) で表される光学活性ートランスー環状ヒドロキシカルボン酸エステルを有機溶媒中でヒドラジンを作用させることにより行われる。

この反応は、有機溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に制限されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジブロモメタン等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類などを挙げる事ができる。これらは単独で用いても、また二種以上の混合溶媒として用いてもよい。溶媒として好ましくはアルコール類、より好ましくは、メタノール、イソプロパノールを挙げる事ができる。

また、これらの溶媒の使用量は、原料化合物 (基質) に対して、約 0.1 ~ 10 倍容量、好ましくは約 0.5 ~ 5 倍容量の範囲である。

本発明の反応に用いられるヒドラジンの量は、原料化合物 (基質) 1 モルに対して 1 ~ 5 モル程度、好ましくは 1.1 ~ 2.0 モル程度の範囲で使用される。

反応温度は、一般には 0 ~ 120℃ 程度、好ましくは 50 ~ 100℃ 程度の範囲が採用される。

上記の反応によって得られた反応液から、公知の方法、例えば、溶媒抽出、転溶、蒸留、晶析、再結晶、クロマトグラフィーなどによって、化合物 (4) を得ることができる。

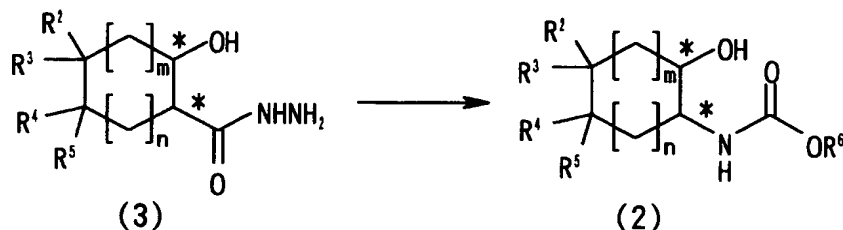
【0057】

本発明の光学活性ートランスー環状アルコキシカルボニルアミノアルコール (

2) の製造方法は、一般式 (3) で表される光学活性トランス-環状ヒドロキシカルボン酸ヒドラジドをアルコールの存在下にてクルチウス (Curtius) 転位反応させることにより製造するものである。その反応式を以下に示す。

【0058】

【化25】



【0059】

(式中、R²～R⁵、R⁶、m、n および*は前記と同じ意味を表す。ただし*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびヒドラジノカルボニル基、水酸基およびアルコキシカルボニルアミノ基の相対配置はトランスである。)

本発明の光学活性トランス-環状ヒドロキシカルボン酸ヒドラジド (3) 及び光学活性トランス-環状アルコキシカルボニルアミノアルコール (2) における R²～R⁵ としては、前述したものを挙げる事ができる。

【0060】

本発明の化合物における R⁶ としては、本発明の反応条件下でアルコキシカルボニル基を形成し得る基であればよく、好ましくは、R⁶ は、炭素数 1～6 のアルキル基及び置換基を有していてもよいベンジル基である。

R⁶ が、低級アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などの炭素数 1～4 のアルキル基を挙げる事ができる。

R⁶ が、置換基を有していてもよいベンジル基としては、1個又は2個以上の置換基を有していてもよいベンジル基が挙げられる。ベンジル基の置換基としては、反応に関与しない基であれば特に制限されないが、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル

基、tert-ブチル基などの低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロキシ基などの低級アルコキシ基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基などを挙げることができる。置換される位置としては、ベンジル基のフェニル環及びメチレン基のいずれであってもよい。

R⁶ が、置換基を有していてもよいベンジル基の場合、具体例としては、ベンジル基、p-メチルフェニルメチル基、p-エチルフェニルメチル基、p-メトキシフェニルメチル基、3,5-ジメチルフェニルメチル基、p-フルオロフェニルメチル基、p-クロロフェニルメチル基、2,6-ジクロロフェニルメチル基、α-フェニルエチル基、o-ニトロフェニルメチル基、p-ニトロフェニルメチル基、p-シアノフェニルメチル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、ナフチルメチル基、ナフチルジフェニルメチル基、p-メトキシフェニルジフェニルメチル基、などを挙げることができる。より好ましい具体例としては、ベンジル基、p-メチルフェニルメチル基、p-エチルフェニルメチル基、p-メトキシフェニルメチル基、3,5-ジメチルフェニルメチル基、3,5-ジメトキシフェニルメチル基、p-フルオロフェニルメチル基、p-クロロフェニルメチル基、α-フェニルエチル基などを挙げることができる。さらに好ましくは、ベンジル基を挙げることができる。

本発明の転位反応を実施するには、一般式(3)で表される光学活性ートランスー環状ヒドロキシカルボン酸ヒドラジドを有機溶媒中でアルコールの存在下で亜硝酸塩を作用させることにより行われる。

【0061】

本発明で用いられるアルコールとしては、下記の一般式(6)；



(式中、R⁶ は、前記と同じ意味である。)

で表されるアルコールである。

本発明で使用されるアルコールにおけるR⁶としては、前述したものを挙げることができる。

アルコール(R⁶OH)の具体例としては、例えば、メタノール、エタノール

、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*sec*-ブタノール、*tert*-ブタノールなどの低級アルコール類；ベンジルアルコール、*p*-メチルフェニルメタノール、*p*-エチルフェニルメタノール、*p*-メトキシフェニルメタノール、3, 5-ジメチルフェニルメタノール、*p*-フルオロフェニルメタノール、*p*-クロロフェニルメタノール、2, 6-ジクロロフェニルメタノール、 α -メチルベンジルアルコール、*o*-ニトロフェニルメタノール、*p*-ニトロフェニルメタノール、*p*-シアノフェニルメタノール、ジフェニルメタノール、トリフェニルメタノール、ナフチルメタノール、ナフチルジフェニルメタノール、*p*-メトキシフェニルジフェニルメタノールなどのベンジルアルコール類などを挙げることができる。

より好ましい具体例としてはベンジルアルコール、*p*-メチルフェニルメタノール、*p*-エチルフェニルメタノール、*p*-メトキシフェニルメタノール、3, 5-ジメチルフェニルメタノール、3, 5-ジメトキシフェニルメタノール、*p*-フルオロフェニルメタノール、*p*-クロロフェニルメタノール、 α -メチルベンジルアルコールなどを挙げることができる。さらに好ましくは、ベンジルアルコール、*p*-メチルフェニルメタノール、*p*-メトキシフェニルメタノール、 α -メチルベンジルアルコールを挙げることができる。

【0062】

アルコールの使用量は、化合物（3）1モルに対し1モル乃至大過剰（溶媒量）、好ましくは、2モル乃至3モル程度の範囲で使用される。

本発明で用いられる亜硝酸塩の具体例としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウムなどを挙げることができる。

亜硝酸塩の使用量は、化合物（3）1モルに対し、1乃至2モル、好ましくは1.1モル乃至1.5モルの範囲で使用される。

本発明の転位反応において、酸存在下で行うことが好ましい。転位反応で用いられる酸としては、塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等を挙げることができる。好ましくは、塩酸、硫酸、酢酸等を挙げることができる。

この反応は、有機溶媒中で行うことができる。有機溶媒としては、反応に関与

しないものであれば特に制限されないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、キシレン、クロロベンゼン等の族炭化水素類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル等の脂肪族エステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジブロモメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキシルケトン等のケトン類などを挙げることができる。

これらは単独で用いても、また二種以上の混合溶媒として用いてもよい。溶媒として好ましくは炭化水素類、より好ましくは、トルエンを挙げることができる。

また、これらの溶媒の使用量は、原料化合物（基質）に対して、約 0.1～10 倍容量、好ましくは約 0.5～3 倍容量の範囲である。

反応温度は、一般には－20～100℃程度、好ましくは－10～60℃程度の範囲が採用される。

上記の反応によって得られた反応液から、公知の方法、例えば、溶媒抽出、転溶、蒸留、晶析、再結晶、クロマトグラフィーなどによって、化合物（2）を得ることができる。

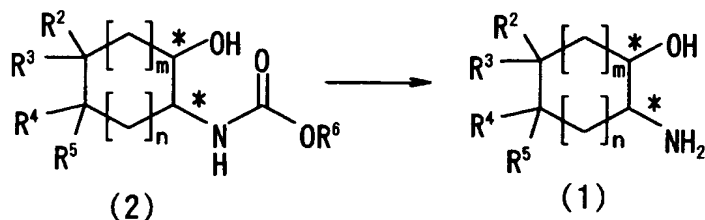
なお、本発明の方法によれば、原料化合物（3）の立体は保持されたまま、光学活性な化合物（2）を得ることができる。

【0063】

本発明の光学活性トランスー環状アミノアルコール（1）の製造方法は、一般式（2）で表される光学活性トランスー環状アルコキシカルボニルアミノアルコールの窒素原子上の保護基であるアルコキシカルボニル基を脱保護することにより製造するものである。その反応式を以下に示す。

【0064】

【化 26】



【0065】

(式中、 $R^2 \sim R^6$ 、 m 、 n および*は前記と同じ意味を表す。ただし*の付されたそれぞれの不斉炭素原子上の水酸基およびアルコキシカルボニルアミノ基、水酸基およびアミノ基の相対配置はトランスである。)

本発明の光学活性トランス-環状アルコキシカルボニルアミノアルコール (2) 及び光学活性トランス-環状アミノアルコール (1) における $R^2 \sim R^6$ としては、前述したものを挙げるができる。

本発明の脱保護反応を実施するには、一般式 (2) で表される光学活性トランス-環状アルコキシカルボニルアミノアルコールを、例えば、「プロテクティブ グループ イン オーガニックシンセシス第二版 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, Second Edition)」の 315～341 ページ「6 プロテクション フォー アミノグループ、カーバメイト (6 Protection for the Amino Group, Carbamates)」記載の方法に準じて行うことができる。

すなわち、 R^6 がメチル基やエチル基といったアルキル基の場合は、例えば臭化水素/酢酸のような酸触媒、あるいは水酸化カリウム/水/アルコールといったアルカリ性触媒を用いることによって脱保護を行うことができる。また、置換基を有してもよいベンジル基の場合は、例えばパラジウム-炭素のような触媒を用い水素ガス等で脱保護を行うことができる。

このようにして得られる光学活性トランス-環状アミノアルコールは通常用いられている操作、例えば蒸留、晶析、再結晶、クロマトグラフィー等により精製することができる。

【0066】

【実施例】

以下、本発明を実施例及び比較例を用いて具体的に説明するが、本発明は、これらにより何ら限定されるものではなく、また、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

なお、実施例中での生成物の測定に用いた機器装置類は次の通りである。

核磁気共鳴スペクトル:

①DRX500 (BRUKER JAPAN CO. LTD.)。

^1H -NMR (500MHz)、 ^{13}C -NMR。

②Gemini 2000 (Varian)

^1H -NMR (200MHz)

ガスクロマトグラフィー (GLC):

Hewlett Packard 5890-II

【0067】

実施例1 (R, R)-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチルの合成

1 Lオートクレーブに $[\text{Me}_2\text{NH}_2][\{\text{RuCl}((\text{R})\text{-segphos})\}(\mu\text{-Cl})_3]$ 0.419g (0.509mmol)を仕込み、減圧と窒素ブローを3回繰り返した。次にあらかじめ脱気しておいた2-オキシシクロペンタンカルボン酸メチル 72.41g (509.3mmol)、塩化メチレン 253ml、メタノール 36ml、トリブロモエチレン $4\mu\text{l}$ の混合液を窒素雰囲気下に加え、さらに減圧と窒素ブローを行った。次に水素置換を5回繰り返してから水素圧を1 MPaまで上げ、攪拌と加熱(40℃)を行った。攪拌後18時間でオートクレーブを水冷した。冷却後水素を放出し、窒素下サンプリングしたものをガスクロマトグラフィー(カラム: Neutrabond-1)で分析した。変換率99%以上を確認し(水添物と基質の間のGC area 相対比、以下同様)、反応終了とした。反応後は低真空下(>10 mmHg) 40℃で溶剤を回収し濃縮物100.3gを得た後、高真空下(0.7 mmHg)、釜温70~80℃で蒸留を行い表題化合物71.15g(無色液体)を得た。収率88%。この化合物のエナンチオマー過剰率およびジアステレオマー過剰率はガスクロマトグラフィー(カラム: CHIRASIL DEX-CB)で分析し、それぞれ99.3% ee、96.7% deであった。

^1H NMR (500 MHz): δ (CDCl₃)

1.6-1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.7 (br, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.4 (m, 1H)

【0068】

実施例2 (S, S) - 2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチルの合成
100 ml オートクレーブに $[\{\text{RuCl}(\text{p-シメン})(\text{S})\text{-segphos}\}]\text{Cl}$ 96.9mg (0.106 mmol) を仕込み、減圧と窒素ブローを3回繰り返した。次にあらかじめ脱気しておいた2-オキソシクロペンタンカルボン酸メチル 3.00g (21.1mmol)、塩化メチレン 15.7ml、メタノール 2.3ml の混合液を窒素雰囲気下に加え、さらに減圧と窒素ブローを行った。次に水素置換を5回繰り返してから水素圧を5 MPa まで上げ、攪拌と加熱 (60℃) を行った。攪拌後18時間でオートクレーブを水冷した。冷却後水素を放出し、窒素下サンプリングしたものをガスクロマトグラフィー (カラム: Neutrabond-1) で分析した。変換率99%以上を確認し、反応終了とした。反応後は低真空下 (>10 mmHg)、40℃で溶剤を回収し濃縮物 3.05 g を得た後、高真空下 (0.7 mmHg) クーゲルロールで蒸留を行い表題化合物 2.33 g (無色液体) を得た。収率73%。この化合物のエナンチオマー過剰率およびジアステレオマー過剰率はガスクロマトグラフィー (カラム: CHIRASIL DEX-CB) で分析し、それぞれ99.3% ee、94.2% de であった。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): δ (CDCl₃)

1.6-1.8 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.7 (br, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.4 (m, 1H)

【0069】

実施例3 (R, R) - 2-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチルの合成
1 L オートクレーブに $[\{\text{RuCl}(\text{p-シメン})(\text{R})\text{-segphos}\}]\text{Cl}$ 0.539g (0.588mmol) を仕込み、減圧と窒素ブローを3回繰り返した。次にあらかじめ脱気しておいた2-オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル 100.0g (587.5mmol) と塩化メチレン 400ml の混合液を窒素雰囲気下に加え、さらに減圧と窒素ブローを行った。次に水素置換を5回繰り返してから水素圧を2 MPa まで上げ、攪拌と加熱 (40℃) を行った。攪拌22時間後には40℃から60℃に上昇させた。攪拌後91

時間でオートクレーブを水冷した。冷却後水素を放出し、窒素下サンプリングしたものをガスクロマトグラフィー（カラム：Neutrabond-1）で分析した。変換率99%以上を確認し、反応終了とした。反応後は低真空下（>10 mmHg）、40℃で溶剤を回収し濃縮物123.91gを得た後、高真空下（0.7 mmHg）釜温80～90℃で蒸留を行い表題化合物99.37g（無色液体）を得た。収率98%。この化合物のエナンチオマー過剰率およびジアステレオマー過剰率はガスクロマトグラフィー（カラム：CHIRASIL DEX-CB）で分析し、それぞれ97.5% ee、87.5% deであった。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): δ (CDCl₃)

1.3 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.2-1.4 (m, 3H), 1.6-1.8 (m, 3H),
2.0 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.8 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.8 (m, 1H),
4.2 (q, J = 7.1 Hz, 2H).

【0070】

実施例4 (R, R) - 2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジドの合成

200mlの4つ口フラスコに(R, R) - 2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチル 18.47g (128.1mmol)と2-プロパノール 75ml (S/S = 4)を投入し、攪拌を開始した。そこにヒドラジン-水和物 12.83g (256.2mmol)を1時間30分かけて室温(20℃)にて滴下した。滴下終了後、加熱還流させた(85℃)。反応はガスクロマトグラフィー（カラム：TC-5HT）にて追跡し、加熱攪拌後15時間で変換率99%以上になったことを確認して終了とした。反応終了後加熱を停止して室温まで放冷し、結晶を析出させた。結晶をブフナー漏斗で濾別し、数mlの2-プロパノールで洗浄した。得られた白色結晶15.86gを真空下(1 mmHg)、50℃で乾燥し、表題化合物10.89gを得た。収率59%。この化合物のアンチ体とシン体の比は高速液体クロマトグラフィー（カラム：Inertsil ODS-3V）により決定し、アンチ/シン=99/1以上であった。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz): δ (CD₃OD)

1.5-1.6 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 2H),

4.2-4.3 (m, 1H).

【0071】

実施例5 (S, S) - 2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジドの合成

50 ml の4つ口フラスコに (S, S) - 2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸メチル 2.33 g (16.2 mmol) と 2-プロパノール 9.3 ml (S/S = 4) を投入し、攪拌を開始した。そこにヒドラジーン水和物 1.62 g (32.3 mmol) を 30 分かけて室温 (23 °C) にて滴下した。滴下終了後、加熱還流させた (85 °C)。反応はガスクロマトグラフィー (カラム: TC-5HT) にて追跡し、加熱攪拌後 15 時間で変換率 99% 以上になったことを確認して終了とした。反応終了後加熱を停止して室温まで放冷し、結晶を析出させた。結晶を桐山漏斗で濾別し、少量の 2-プロパノールで洗浄した。得られた白色結晶 1.82 g を真空下 (1 mm Hg)、50 °C で乾燥し、表題化合物 1.50 g を得た。収率 63%。この化合物のアンチ体とシン体の比は高速液体クロマトグラフィー (カラム: Inertsil ODS-3V) により決定し、アンチ/シン = 99/1 以上であった。

¹H NMR (200 MHz): δ (CD₃OD)

1.5-1.6 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 3H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.4 (m, 2H),

4.2-4.3 (m, 1H).

【0072】

実施例6 (R, R) - 2-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸ヒドラジドの合成

1 L の4つ口フラスコに (R, R) - 2-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸エチル 102.5 g (595 mmol) と 2-プロパノール 400 ml (S/S = 4) を投入し、攪拌を開始した。そこにヒドラジーン水和物 44.7 g (893 mmol) を 30 分かけて室温 (13 °C) にて滴下した。滴下終了後、加熱還流させた (80 °C)。反応はガスクロマトグラフィー (カラム: TC-5HT) にて追跡し、加熱攪拌後 9.5 時間で変換率 99% 以上になったことを確認して終了とした。反応終了後加熱を停止して室温まで放冷し、結晶を析出させた。結晶をブフナー漏斗で濾別し、少量の 2-プロパノールで洗浄した。得られた白色結晶を真空下 (1 mm Hg)、5

0℃で乾燥し、表題化合物 30.10 g を得た。収率 32%。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz): δ (CD_3OD)

1.1-1.2 (m, 3H), 1.3 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 3H), 1.8-1.9 (m, 2H),
3.5 (m, 1H), 4.0 (s, 2H), 4.4 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8.7 (s, 1H).

【0073】

実施例 7(a) (R, R) - 2 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの合成

50 ml 反応フラスコに、(R, R) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジド 0.500g (3.47 mmol)、トルエン 1.5 ml、水 0.5 ml を投入し、撹拌と冷却を開始した。そこに濃硫酸 0.375g (3.82 mmol) を 30 分かけて 3℃ で滴下した。次にベンジルアルコール 1 ml (9.71 mmol) を加えた後、亜硝酸ナトリウム 0.263g (3.82 mmol) を 0.5 ml の水溶液にしたものを 1 時間かけて 3℃ で滴下した。滴下終了から 1 時間経過後、薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) にて原料の消失を確認して反応終了とし、撹拌を停止した。次に別の 50 ml の 3 口フラスコにトルエン 2 ml を入れ、55℃ まで加熱撹拌した。この間に先ほどの反応容器から有機相だけを分取して、あらかじめ -10℃ に冷やしておいた 10 ml のナスフラスコに移した。残った水相からさらに 1.5 ml、1 ml のトルエンでこの順に抽出し、同様に 10 ml のナスフラスコに移した。これらの混合液を 55℃ に加熱しておいたトルエン入りの反応フラスコに、1 時間かけて 55℃ で滴下した (窒素発生による発泡と発熱あり)。滴下終了後 2 時間経過して、発熱および窒素ガスの発生がなくなったことにより反応終了とし、加熱撹拌を停止した。反応液を 50 ml 分液漏斗に移して分液し (pH = 1)、有機相を 5 ml の飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した (pH = 8)。水相から n - ブタノール 2 ml で抽出したものを有機相に合わせたのち、エバポレータにて溶剤回収を行った。得られた粗製物 0.98 g (黄褐色液体) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で分離精製し、表題化合物 0.435 g を白色固体として得た。収率 50%。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): δ (CDCl_3)

1.2-1.8 (m, 4H), 1.9-2.1 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 1H),

4.9 (br, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H).

【0074】

実施例 7 (b) (R, R) - 2 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの別法による合成

20 ml 反応フラスコに、(R, R) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジド 1.00 g (6.94 mmol) とトルエン 18 ml を投入し、攪拌と冷却を開始した。そこに 35% 塩酸 0.76 ml (7.63 mmol) を 30 分かけて 2℃ で滴下した。次にベンジルアルコール 2 ml (19.4 mmol) を加えた後さらに低温まで冷却してから、亜硝酸ナトリウム 0.526 g (7.63 mmol) を 1 ml の水溶液にしたものを 1 時間かけて -10℃ で滴下した。滴下終了から 1 時間経過後、薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）にて原料の消失を確認して反応終了とし、攪拌を停止した。次に別の 50 ml 3 口フラスコにトルエン 2 ml を入れ、55℃ まで加熱攪拌した。反応液を 55℃ に加熱しておいたトルエン入りの反応フラスコに、1 時間かけて 55℃ で滴下した（窒素発生による発泡と発熱あり）。滴下終了後 2 時間経過して、発熱および窒素ガスの発生がなくなったことにより反応終了とし、加熱攪拌を停止した。反応液を 50 ml 分液漏斗に移して 10 ml の水で洗浄した（pH = 7）。水相から n - ブタノール 5 ml で抽出したものを有機相に合わせたのち、エバポレータにて溶剤回収を行った。得られた粗製物 2.80 g（黄色液体）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1）で分離精製し、表題化合物 0.81 g を白色固体として得た。収率 46%。得られた化合物の NMR スペクトルは実施例 7 (a) のデータと一致した。

【0075】

実施例 7 (c) (R, R) - 2 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの別法による合成

20 ml 反応フラスコに、(R, R) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジド 0.500 g (3.47 mmol) とトルエン 1 ml を投入し、攪拌と冷却を開始した。そこに酢酸 1 ml (16.6 mmol) を 30 分かけて 2℃ で滴下した。次にベンジルアルコール 1 ml (9.71 mmol) を加えた後さらに低温まで冷却してから、亜硝酸

ナトリウム 0.263g (3.82mmol)を0.5mlの水溶液にしたものを1時間かけて-10℃で滴下した。滴下終了から1時間経過後、薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて原料の消失を確認して反応終了とし、攪拌を停止した。次に別の50mlの3つ口フラスコにトルエン2mlを入れ、55℃まで加熱攪拌した。反応液を55℃に加熱しておいたトルエン入りの反応フラスコに、1時間かけて55℃で滴下した（窒素発生による発泡と発熱あり）。滴下終了後2時間経過して、発熱および窒素ガスの発生がなくなったことにより反応終了とし、加熱攪拌を停止した。反応液を50ml分液漏斗に移して分液し（pH＝4）有機相を15mlの飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した（pH＝9）。水相からn-ブタノール2mlで抽出したものを有機相に合わせたのち、エバポレータにて溶剤回収を行った。得られた粗製物0.86g（黄色液体）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で分離精製し、表題化合物0.14gを白色固体として得た。収率16%。

【0076】

実施例8 (R, R) - 2 - N - イソプロピルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの合成

100ml反応フラスコに、(R, R) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジド10.00g (69.36mmol)、トルエン 20ml、水 25mlを投入し、攪拌と冷却を開始した。そこに35%塩酸 7.7ml (76.3mmol)を30分かけて3℃で滴下した。次に2-プロパノール 10ml (131mmol)を加えた後、亜硝酸ナトリウム 5.26g (76.3mmol)を10mlの水溶液にしたものを1時間かけて2℃で滴下した。滴下終了から1時間経過後、薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて原料の消失を確認して反応終了とし、攪拌を停止した。次に別の100mlの3つ口フラスコにトルエン10mlを入れ、55℃まで加熱攪拌した。この間に先ほどの反応容器から有機相だけを分取して、あらかじめ-10℃に冷やしておいた100mlのナスフラスコに移した。残った水相からさらに20ml、10mlのトルエンでこの順に抽出し、同様に100mlのナスフラスコに移した。これらの混合液を55℃に加熱しておいたトルエン入りの反応フラスコに、1時間かけて55℃で滴下した（窒素発生による発泡と発熱あり）

。滴下終了後2時間経過して、発熱および窒素ガスの発生がなくなったことにより反応終了とし、加熱撹拌を停止した。反応液を100ml分液漏斗に移して分液した(pH=7)。水相からn-ブタノール10mlで抽出したものを有機相に合わせたのち、エバポレータにて溶剤回収を行った。得られた粗製物4.17g(黄褐色液体)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で分離精製し、表題化合物5.51gを白色固体として得た。収率40%。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): δ (CDCl₃)

1.2 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.3-1.9 (m, 4H), 1.9-2.1 (m, 2H),
3.7 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 1H), 4.9 (br, 1H).

【0077】

実施例9 (R, R) - 2 - N - エチルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの合成

50ml反応フラスコに、(R, R) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジド1.00g (6.94mmol)、トルエン 2ml、水 2.5mlを投入し、撹拌と冷却を開始した。そこに35%塩酸 0.76ml (7.63mmol)を30分かけて3℃で滴下した。次にエタノール 2ml (26.3mmol)を加えた後、亜硝酸ナトリウム 0.526g (7.63mmol)を1mlの水溶液にしたものを1時間かけて2℃で滴下した。滴下終了から1時間経過後、薄層クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて原料の消失を確認して反応終了とし、撹拌を停止した。次に別の50ml

3つ口フラスコにトルエン1mlを入れ、55℃まで加熱撹拌した。この間に先ほどの反応容器から有機相だけを分取して、あらかじめ-10℃に冷やしておいた10mlのナスフラスコに移した。残った水相からさらに2ml、1mlのトルエンでこの順に抽出し、同様に10mlのナスフラスコに移した。これらの混合液を55℃に加熱しておいたトルエン入りの反応フラスコに、1時間かけて55℃で滴下した(窒素発生による発泡と発熱あり)。滴下終了後2時間経過して、発熱および窒素ガスの発生がなくなったことにより反応終了とし、加熱撹拌を停止した。反応液を50ml分液漏斗に移して分液した(pH=7)。水相からn-ブタノール2mlで抽出したものを有機相に合わせたのち、エバポレータ

にて溶剤回収を行った。得られた粗製物 1. 12 g (黄褐色液体) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で分離精製し、表題化合物 0. 46 g を白色固体として得た。収率 36 %。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): δ (CDCl₃)

1.2 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 1.3-1.8 (m, 4H), 1.9-2.1 (m, 2H),
3.6-3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.8 (br, 1H).

【0078】

実施例 10 (S, S) - 2 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノシクロペンタノールの合成

50 ml 反応フラスコに、(S, S) - 2 - ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸ヒドラジド 1.40g (9.71mmol)、トルエン 3ml、水 3.5ml を投入し、攪拌と冷却を開始した。そこに 35 % 塩酸 1.1ml (10.7mmol) を 15 分かけて 0 °C で滴下した。次にベンジルアルコール 1.4ml (13.5mmol) を加えた後、亜硝酸ナトリウム 0.737g (10.7mmol) を 1.4 ml の水溶液にしたものを 1 時間かけて 2 °C で滴下した。滴下終了から 1 時間経過後、薄層クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) にて原料の消失を確認して反応終了とし、攪拌を停止した。次に別の 50 ml の 3 口フラスコにトルエン 1 ml を入れ、55 °C まで加熱攪拌した。この間に先ほどの反応容器から有機相だけを分取して、あらかじめ -10 °C に冷やしておいた 20 ml のナスフラスコに移した。残った水相からさらに 3 ml、1 ml のトルエンでこの順に抽出し、同様に 20 ml のナスフラスコに移した。これらの混合液を 55 °C に加熱しておいたトルエン入りの反応フラスコに、1 時間かけて 55 °C で滴下した (窒素発生による発泡と発熱あり)。滴下終了後 2 時間経過して、発熱および窒素ガスの発生がなくなったことにより反応終了とし、加熱攪拌を停止した。反応液を 50 ml 分液漏斗に移して分液した (pH = 7)。水相から n - ブタノール 2 ml で抽出したものを有機相に合わせたのち、エバポレータにて溶剤回収を行った。得られた粗製物 2. 12 g (黄褐色液体) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で分離精製し、表題化合物 0. 90 g を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz): δ (CDCl₃)

1.2-1.8 (m, 4H), 1.9-2.1 (m, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.0 (m, 1H),
4.9 (br, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H).

【0079】

実施例 11 (R, R) - 2 - N - ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキサノールの合成

100 ml 反応フラスコに、(R, R) - 2 - ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸ヒドラジド 10.0 g (63.2 mmol)、水 20 ml を投入し、攪拌と冷却を開始した。そこに 35% 塩酸 7.25 g (69.5 mmol) を 15 分かけて 5℃ で滴下した。次にトルエン 20 ml を加えた後、亜硝酸ナトリウム 4.80 g (69.5 mmol) を 10 ml の水溶液にしたものを 40 分かけて 3℃ で滴下した。滴下終了から 1 時間経過後、薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1：1）にて原料の消失を確認して反応終了とし、攪拌を停止した。次に別の 200 ml の 4 つ口フラスコにトルエン 20 ml とベンジルアルコール 20 ml を入れ、60℃ まで加熱攪拌した。この間に先ほどの反応容器から有機相だけを分取して、あらかじめ -10℃ に冷やしておいた 100 ml のナスフラスコに移した。残った水相からさらに 10 ml のトルエンで 2 回抽出し、同様に 100 ml のナスフラスコに移した。これらの混合液を 60℃ に加熱しておいたトルエン入りの反応フラスコに、1 時間 30 分かけて 60℃ で滴下した（窒素発生による発泡と発熱あり）。滴下終了後 2 時間経過して、発熱および窒素ガスの発生がなくなったことにより反応終了とし、加熱攪拌を停止した。反応液を 300 ml 分液漏斗に移して分液した（pH = 7）後エバポレータにて溶剤回収を行った。得られた粗製物 27.4 g（黄褐色液体）をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 60：40）で分離精製し、表題化合物 0.83 g を白色固体として得た。また閉環したオキサゾリジノン体 5.92 g も得られた。

¹H NMR (500 MHz): δ (CDCl₃)

1.1-1.2 (m, 4H), 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 2.9 (br, 1H),
3.3 (m, 1H), 4.8 (br, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.3 (m, 5H). (以上表題化合物

)

1.3-1.4 (m, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.1 (m, 1H),
2.2 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 5.8 (br, 1H). (以上オキサゾリ
ジノン体)

【0080】

実施例 12 (R, R) - 2 - アミノシクロペンタノールの合成

100 ml のオートクレーブに (R, R) - 2 - ベンジルオキシカルボニルシ
クロペンタノール 5.85g (24.9mmol) と 5% Pd-C 2.34g (40%wt) を仕込
み、減圧と窒素ブローを 3 回繰り返した。次にあらかじめ脱気しておいたメタノ
ール 29ml を窒素雰囲気下に加え、さらに減圧と窒素ブローをおこなった。次に水
素置換を 5 回繰り返してから水素圧を 2 MPa まで上げ、攪拌と加熱 (50℃)
を行った。加熱攪拌後 3 時間で加熱攪拌を停止し、オートクレーブを水冷した。
セライトで Pd-C を濾別後、濾液をガスクロマトグラフィー (カラム: Neut
r a b o n d - 1) で分析し変換率 99% 以上を確認した。次に濾液をエバポ
レータで濃縮し、粗製物 2.60g (赤色液体) を得た。得られた粗製物をクー
ゲルロールで蒸留精製し、表題化合物 1.42g を得た (蒸留直後は無色液体だ
が、時間がたつと白色結晶へと変わった)。収率 45%。この化合物のエナンチ
オマー過剰率はガスクロマトグラフィー (カラム: Chiral Dex G-P
N) で分析し、99% ee 以上であった。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz): δ (CDCl₃)

1.2-1.3 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H),
2.3-2.5 (br, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.7 (m, 1H).

【0081】

実施例 13 (S, S) - 2 - アミノシクロペンタノールの合成

50 ml のオートクレーブに (S, S) - 2 - ベンジルオキシカルボニルシク
ロペンタノール 0.900g (3.82mmol) と 5% Pd-C 0.36g (40%wt) を仕込み
、減圧と窒素ブローを 3 回繰り返した。次にあらかじめ脱気しておいたメタノ
ール 4.5ml を窒素雰囲気下に加え、さらに減圧と窒素ブローをおこなった。次に水
素置換を 5 回繰り返してから水素圧を 2 MPa まで上げ、攪拌と加熱 (50℃)
を行った。加熱攪拌後 3 時間で加熱攪拌を停止し、オートクレーブを水冷した。

セライトでPd-Cを濾別後、濾液をガスクロマトグラフィー（カラム：Neutrabond-1）で分析し変換率99%以上を確認した。次に濾液をエバポレータで濃縮し、粗製物0.59g（黄色液体）を得た。この化合物のエナンチオマー過剰率はガスクロマトグラフィー（カラム：ChiralDex G-PN）で分析し、99%以上であった。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): δ (CDCl₃)

1.2-1.3 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H),
2.3-2.5 (br, 3H), 3.0 (m, 1H), 3.7 (m, 1H).

【0082】

実施例14 (S, S)-2-アミノシクロヘキサノールの合成

100mlオートクレーブに(S, S)-2-N-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキサノール0.200g (0.80mmol)と、10%Pd-C80mg (40%wt)を仕込み、減圧と窒素ブローを3回繰り返した。次にあらかじめ脱気しておいた2-プロパノール2mlを窒素雰囲気下に加え、さらに減圧と窒素ブローを行った。次に水素置換を5回繰り返してから水素圧を2MPaまで上げ、室温で16時間攪拌を行った。セライトでPd-Cを濾別後、濾液をガスクロマトグラフィー（カラム：Neutrabond-1）で分析し変換率99%以上を確認した。次に濾液をエバポレータで濃縮し、表題化合物を白色固体として0.089g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz): δ (D₂O)

1.0-1.1(m, 6H), 1.4-1.6(m, 2H), 1.6-1.9(m, 2H), 2.5(m, 1H), 3.2(m, 1H)

【0083】

【発明の効果】

本発明の製造方法によれば、工業的に入手容易な環状 β -ケトエステル類の不斉水素化により得られる光学活性-トランス-環状ヒドロキシカルボン酸エステルから、短工程で光学活性-トランス-環状アミノアルコールを高光学純度、高化学純度及び高収率で製造することができる。

本発明の製造方法は、従来の製造方法と比較して、煩雑な合成経路を経ることなく、経済的に優れ、工業的にも有利な方法である。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、入手容易で安価な原料及び取り扱いやすい試薬を用い、工程の短い、経済性や効率性に優れ工業的に適した光学活性ートランスー環状アミノアルコール類の新規な製造方法を提供する。

【解決手段】 本発明は、入手が容易な環状 β -ケトエステル類を不斉水素化して得られる光学活性ートランスー環状ヒドロキシエステル類を、ヒドラジンと作用させ、対応する光学活性ートランスー環状ヒドラジノカルボニルアルコール類となし、次いでアルコールの存在下、クルチウス (Curtius) 転位反応を行い光学活性ートランスー環状アルコキシカルボニルアミノアルコール類を得、さらに脱保護することからなる、光学活性ートランスー環状アミノアルコール類の製造方法に関する。本発明の製造方法によれば、目的物質を高い光学純度、高収率で得られることができる。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 2 6 2 0 1 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 6 9 4 6 6]

1. 変更年月日

1 9 9 8 年 1 1 月 2 6 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都大田区蒲田 5 丁目 3 7 番 1 号 ニッセイアロマスクエア
1 7 ・ 1 8 階

氏 名

高砂香料工業株式会社

2. 変更年月日

1 9 9 9 年 3 月 4 日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都大田区蒲田五丁目 3 7 番 1 号

氏 名

高砂香料工業株式会社